

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 3 月 21 日 (21.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/22131 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/5575, 9/08,  
47/34, 47/44, 47/18, 47/10, A61P 27/02

Mitsuaki) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区  
下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07928

(74) 代理人: 岸本瑛之助, 外 (KISHIMOTO, Einosuke et  
al.); 〒542-0086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目  
13番18号 イナビル3階 岸本瑛之助特許事務所内  
Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 13 日 (13.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-277554 2000 年 9 月 13 日 (13.09.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天  
製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新  
庄3丁目9番19号 Osaka (JP). 旭硝子株式会社 (ASAHI  
GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒100-8405 東  
京都千代田区有楽町一丁目12番1号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
国際調査報告書

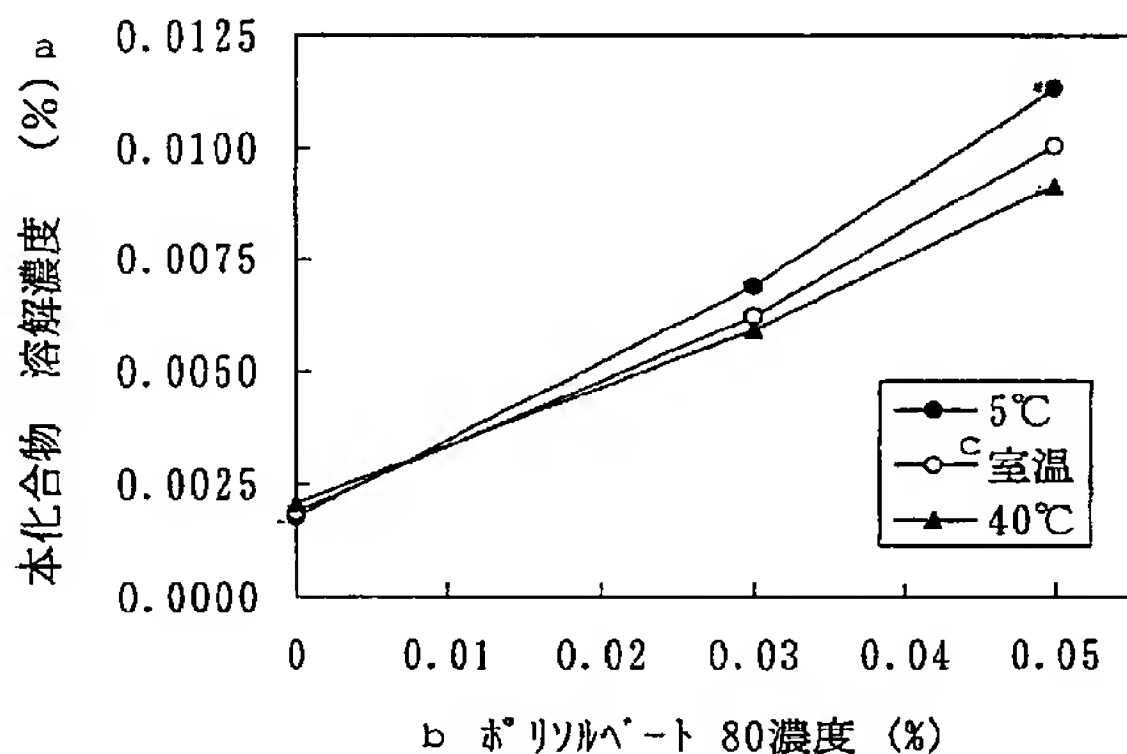
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森島健司 (MOR-  
ISHIMA, Kenji) [JP/JP]. 木村章男 (KIMURA, Akio)  
[JP/JP]. 浅田博之 (ASADA, Hiroyuki) [JP/JP]. 梅田雅  
之 (UMEDA, Masayuki) [JP/JP]. 桑野光明 (KUWANO,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: EYE DROPS

(54) 発明の名称: 点眼液



a...CONCENTRATION OF THE DISSOLVED COMPOUND (%)  
b...POLYSORBATE 80 CONCENTRATION (%)  
c...ROOM TEMPERATURE

(57) Abstract: It is intended to produce eye drop preparations containing prostaglandin derivatives which are hardly soluble in water and liable to be adsorbed by resin containers or prostaglandin derivatives which are liable to decompose when dissolved in water. The solubility of prostaglandin derivatives in water can be improved and the adsorption thereof by resin containers can be remarkably inhibited by adding nonionic surfactants such as polysorbate 80 or polyoxyethylene-hardened castor oil 60 to eye drops. Moreover, the decomposition of prostaglandin derivatives can be remarkably inhibited by adding antioxidants such as disodium ethylenediaminetetraacetate or dibutylhydroxytoluene.

[続葉有]

WO 02/22131 A1



---

(57) 要約:

本発明は、水に難溶で且つ樹脂製容器に吸着しやすい性質を有するプロスタグランジン誘導体や、水に溶解すると分解しやすい性質を有するプロスタグランジン誘導体を点眼液に製剤化することを目的とする。点眼液にポリソルベート 80 やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 などの非イオン性界面活性剤を配合することで、プロスタグランジン誘導体の水に対する溶解性が向上し、且つ、樹脂製容器に対する吸着性が顕著に抑制できる。また、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムやジブチルヒドロキシルエンなどの抗酸化剤を配合することで、プロスタグランジン誘導体の分解が顕著に抑制できる。

## 明 細 書

## 点 眼 液

5    技術分野

本発明は、樹脂製容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有する点眼液において、非イオン性界面活性剤および／または抗酸化剤を配合することで、点眼液中での該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を防止することを特徴とする点眼液に関する。

10

背景技術

天然のプロスタグランジンは、種々の生理活性を有する物質として広く知られており、また、それらのプロスタグランジンをリード化合物として、多数のプロスタグランジン誘導体が研究開発されている。例えば、眼科用途に用いられるプロスタグランジン誘導体として、特表平 3-501025、特開平 2-108、  
15    特開平 11-71344 に開示されているプロスタグランジン誘導体などが眼圧下降作用を有する緑内障や高眼圧症の治療薬として有用であることが知られている。

20    プロスタグランジン誘導体は上記の様に緑内障や高眼圧症の治療剤として有用なものであるが、プロスタグランジン誘導体には、水に難溶で且つ樹脂製容器に吸着しやすい性質を有するものがあり、この様なプロスタグランジン誘導体を点眼液に調製するには、水に対する溶解性の課題と、容器に吸着することによる薬物濃度低下の課題を解決しなければならない。また、プロスタグランジン誘導体  
25    には、水に溶解すると分解しやすい性質を有するものがあり、このようなプロスタグランジン誘導体を点眼液に調製するには安定性の課題を解決する必要がある。点眼容器への吸着および点眼液中での薬物の分解は薬物の点眼液中での含有率の低下につながり、これらの課題を解決することは点眼液の調製において重要な課題である。

### 発明の開示

そこで、本発明者は、樹脂製容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘導体を点眼液に調製する方法について鋭意研究を行った。その結果、点眼液にポリソルベート 80 やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 などの非イオン性界面活性剤を配合することで、プロスタグランジン誘導体の水に対する溶解性が向上し、且つ、樹脂製容器に対する吸着性が顕著に抑制できることを見出した。また、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムやジブチルヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤を配合することで、プロスタグランジン誘導体の分解が顕著に抑制できることも併せて見出した。

本発明は、樹脂製容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘導体（以下、本プロスタグランジン誘導体）を有効成分として含有する点眼液に、非イオン性界面活性剤および／または抗酸化剤を配合することで、点眼液中でのプロスタグランジン誘導体の含有率の低下を防止することを特徴とする点眼液、および、含有率の低下を防止する方法に関するものである。

ここで、本プロスタグランジン誘導体は、樹脂製容器に吸着しやすいプロスタグランジン誘導体であって、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘導体であれば特に限定されないが、好ましくは、特開平 11-71344 または特開平 10-251225 に開示されているフッ素原子を分子内に有するプロスタグランジン F<sub>2</sub>α 誘導体が挙げられ、より好ましくは、特開平 11-71344 に開示されているジフルオロプロスタグランジン F<sub>2</sub>α 誘導体が挙げられ、特に好ましくは、特開平 11-71344 に開示されている 15 位に 2 個のフッ素原子を有するジフルオロプロスタグランジン F<sub>2</sub>α 誘導体が挙げられる。特に好ましい具体例として、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン F<sub>2</sub>α、16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン F<sub>2</sub>α、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 2

0-テトラノルプロスタグランジンF 2 $\alpha$ 、もしくはそれらのアルキルエステル、またはそれらの塩が挙げられる。アルキルエステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、tert-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなどの低級アルキルエステルが挙げられる。

本発明の点眼液においては、本プロスタグランジンは水に溶解した状態で存在する。

プロスタグランジン誘導体が樹脂製容器に吸着しやすいとは、プロスタグランジン誘導体を水溶液にして樹脂製容器に保管したとき、残存率（残存率とは溶解させた本プロスタグランジンの量に対して、点眼液中に有効に溶解して存在する量をいう。）が大きく低下することをいい、たとえば、本プロスタグランジン誘導体水溶液の濃度が、0.001%（%は特に記載しないかぎり、質量%を示す。以下同様。）の場合、40℃で6ヶ月間、ポリエチレン製容器またはポリプロピレン製容器に保存後、同化合物の40%以上（液中の残存率60%未満）、通常は40-60%、典型的には約50%が容器に吸着している状態をいう。

水に難溶なプロスタグランジン誘導体とは、1gを溶解するのに1000ml以上の水を要するものをいう（第十三改正 日本薬局方解説書 通則 A-51（1996））。

本発明で用いられる非イオン性界面活性剤は、点眼液中での本プロスタグランジン誘導体の水溶性を向上させ、且つ、樹脂製容器に対する吸着を抑制することによって含有率の低下を防止する目的で配合するものであり、それらの具体例としては、ポリソルベート80〔ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート〕、ポリソルベート60〔ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート〕、ポリソルベート40〔ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート〕、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート65〔ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート〕などのポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ

油、ポリオキシエチレン（１６０）ポリオキシプロピレン（３０）グリコール〔プルロニックＦ６８〕、ポリオキシエチレン（４２）ポリオキシプロピレン（６  
５ ７）グリコール〔プルロニックＰ１２３〕、ポリオキシエチレン（５４）ポリオ  
キシプロピレン（３９）グリコール〔プルロニックＰ８５〕、ポリオキシエチレ  
ン（１９６）ポリオキシプロピレン（６７）グリコール〔プルロニックＦ１２７  
〕、ポリオキシエチレン（２０）ポリオキシプロピレン（２０）グリコール〔プ  
ルロニックＬ－４４〕などのポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコー  
ル、ステアリン酸ポリオキシル４０、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられ、好  
ましくは、ポリソルベート８０〔ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート〕  
１０ 、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、ステアリン酸ポリオキシル４０などが  
挙げられる。また、これらの非イオン性界面活性剤はそれぞれ単独または２種以  
上を併せて使用できる。

特に好ましい非イオン性界面活性剤としては、点眼液の添加物として汎用され  
るポリソルベート８０〔ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート〕またはポ  
１５ リオキシエチレン硬化ヒマシ油６０が挙げられる。

抗酸化剤は、点眼液中での本プロスタグランジン誘導体の分解を抑制すること  
によって含有率の低下を防止する目的で配合するものであり、それらの具体例と  
しては、亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸ステアリン酸  
エステル、亜硫酸水素ナトリウム、アルファチオグリセリン、エチレンジアミン  
２０ 四酢酸、エリソルビン酸、塩酸システイン、クエン酸、酢酸トコフェロール、ジ  
クロルイソシアヌル酸カリウム、ジブチルヒドロキシルエン、２，６－ジ－  
ブチル－４－メチルフェノール、大豆レシチン、チオグリコール酸ナトリウム  
、チオリンゴ酸ナトリウム、天然ビタミンＥ、トコフェロール、パステミン酸ア  
スコルビル、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、１，３－ブ  
２５ チレングリコール、ペンタエリスチル－テトラキス〔３－（３，５－ジ－  
ブチル－４－ヒドロキシフェニル）〕プロピオネート、没食子酸プロピル、２－メ  
ルカプトベンズイミダゾール、硫酸オキシキノリンなどが挙げられる。また、こ  
れらの抗酸化剤はそれぞれ単独または２種以上を併せて使用できる。

好ましい抗酸化剤としては、点眼液の添加物として汎用されるエチレンジアミ

ン四酢酸若しくはその塩またはジブチルヒドロキシルエンが挙げられ、エチレンジアミン四酢酸またはその塩とジブチルヒドロキシルエンを併せて使用することが特に好ましい。

樹脂製容器の材質としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、アクリル樹脂、ポリスチレン、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン6などが挙げられ、好ましくはポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレートなどが挙げられる。また、これらの樹脂は高密度樹脂であっても、低密度樹脂であってもよい。

本プロスタグランジン誘導体の点眼液中の配合量（濃度）は、対象疾患や症状等に応じて適宜選択できるが、0.00005～0.05%が好ましい。

非イオン性界面活性剤の点眼液中の配合量（濃度）は、本プロスタグランジン誘導体の配合量に応じて適宜増減できるが、本プロスタグランジン誘導体の水溶性向上の観点から、非イオン性界面活性剤の濃度は、本プロスタグランジン誘導体の濃度の5倍以上に設定するのが好ましく、さらにより確実な水溶性の保証の観点から、10倍以上に設定することが特に好ましい。非イオン性界面活性剤の配合量を増加すればするほど本プロスタグランジン誘導体の水溶性は上昇するので、濃度の上限には理論上の制約はないが、点眼液への使用の観点から自ずと制約がある。即ち、非イオン性界面活性剤を高濃度に配合すると角膜等の眼組織に悪影響を与えるので、有効成分の濃度には関係なく、点眼液における非イオン性界面活性剤の配合量は、通常0.5%以下に設定される。

抗酸化剤の点眼液中の配合量（濃度）は、抗酸化剤の種類により適宜選択できるが、例えば、抗酸化剤がエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムの場合には、通常0.005%～0.5%であり、0.01～0.1%が好ましい。また、抗酸化剤がジブチルヒドロキシルエンの場合には、通常0.00001%～0.001%であり、0.00005～0.0005%が好ましい。

本発明の効果は、後述の実施例で詳細に説明するが、点眼液にポリソルベート80やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60などの非イオン性界面活性剤を配合することで、本プロスタグランジン誘導体の水溶性を向上させ、且つ、樹脂製容器に対する吸着性を顕著に抑制した。また、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウ

ムやジブチルヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤を配合することで、本プロスタグランジン誘導体の点眼液中での分解を効果的に抑制した。これらの実験結果は、点眼液中の本プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を顕著に防止できることを示すものである。

- 5 本発明の点眼液を調製するに際しては、上記の非イオン性界面活性剤や抗酸化剤以外に塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、グリセリン、プロピレングリコールなどの等張化剤、ホウ酸、ホウ砂、クエン酸、リン酸水素二ナトリウム、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸などの緩衝剤、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、
- 10 パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチルなどの防腐剤等の製剤的に許容される種々の添加物を配合することができる。

本プロスタグランジン誘導体の点眼液のpHは3～8、特に4～7とするのが好ましい。

- 本発明の点眼液の調製方法は特別な手法や操作を要さず、汎用されている方法
- 15 によって調製することができる。

以下に、本発明の点眼液が、プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を有効に防止することを実施例を挙げて説明するが、これらの例は、本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

## 20 図面の簡単な説明

図1は、本化合物の溶解度に及ぼすポリソルベート80濃度の影響を示すグラフである。

## 発明を実施するための最良の形態

- 25 以下、実施例では、本プロスタグランジン誘導体の代表例として、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル（以下、本化合物）を用いた。

### 1. 安定性試験1

非イオン性界面活性剤の配合による本化合物の樹脂製容器に対する吸着防止効果を調べた。非イオン性界面活性剤を配合していない溶液をコントロール 1 とし、非イオン性界面活性剤としてポリソルベート 80 を配合した溶液（処方 1）および非イオン性界面活性剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60（以下、HCO 60）を配合した溶液（処方 2）における本化合物の残存率を比較した。尚、表中の％は質量％を表す。

表 1

成 分	コントロール 1	処方 1	処方 2
本化合物	0. 0 0 1 %	0. 0 0 1 %	0. 0 0 1 %
ポリソルベート 8 0		0. 0 1 %	
HCO 6 0			0. 0 1 %

10

試験方法：各処方の溶液をポリエチレン製容器およびポリプロピレン製容器に充填し、40℃で6ヶ月間保存した後、溶液中の本化合物の残存率を高速液体クロマトグラフィー法（以下、HPLC法）にて測定した。

結果および考察：HPLC法で測定した結果を表 2 に示す。

15

表 2

	コントロール 1	処方 1	処方 2
ポリエチレン製容器中の本化合物の残存率	4 2 %	7 2 %	6 3 %
ポリプロピレン製容器の本化合物の残存率	5 6 %	8 3 %	8 0 %

表 2 は、ポリエチレン製またはポリプロピレン製のいずれの樹脂製容器におい

ても、非イオン性界面活性剤を配合していないコントロール1に比べて、非イオン性界面活性剤を配合した処方1または処方2の方が、溶液中の本化合物の残存率が高く、本化合物の樹脂製容器への吸着が顕著に抑制されたことを示している。

## 5 2. 安定性試験2

抗酸化剤の配合による本化合物の分解抑制効果を調べた。抗酸化剤を配合していない溶液をコントロール2とし、抗酸化剤としてエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（以下、EDTA塩）を配合した溶液（処方3）における本化合物の残存率を比較した。尚、本化合物の溶解補助剤として各処方において、ポリソルベート80を0.05%配合し、また、本化合物の分解性のみを評価する為、保存容器としてガラス製容器（これは本化合物の吸着性をほとんど示さない）を用いた。さらに、本化合物の分解を促進させる物質として塩化第二鉄（尚、下記表3中には、鉄イオン濃度に換算し記載した）を加えた。表中の%は質量%を表す。

表 3

成 分	コントロール2	処方3
本化合物	0.005%	0.005%
EDTA塩	—	0.05%
鉄イオン	0.01 ppm	0.01 ppm

試験方法：各処方の溶液をガラス製容器に充填し、40℃で6ヶ月間保存した後、溶液中の本化合物の残存率をHPLC法にて測定した。

20 結果および考察：HPLC法で測定した結果を表4に示す。

表 4

	コントロール 2	処方 3
本化合物の残存率	22%	79%

表 4 は、E D T A 塩を配合していないコントロール 2 に比べて、E D T A 塩を  
5 配合した処方 3 の方が、溶液中の本化合物の残存率が高く、本化合物の分解が顕著に抑制されたことを示している。

### 3. 安定性試験 3

2 種類の抗酸化剤の併用による本化合物の分解抑制効果を調べた。抗酸化剤を配合していない溶液をコントロール 3 とし、抗酸化剤として、E D T A 塩とジブチルヒドロキシトルエンの二種の抗酸化剤を配合した溶液（処方 4）における本化合物の残存率を比較した。尚、本化合物の溶解補助剤として各処方において、ポリソルベート 80 を 0.05% 配合し、また、本化合物の分解性のみを評価する為、保存容器としてガラス製容器（これは本化合物の吸着性をほとんど示さない）を用いた。さらに、本化合物の分解を促進させる為、保存温度を 60℃ とした。表中の%は質量%を表す。

表 5

成 分	コントロール 3	処方 4
本化合物	0.005%	0.005%
E D T A 塩	—	0.05%
ジブチルヒドロキシトルエン	—	0.0001%

20 試験方法：各処方の溶液をガラス製容器に充填し、60℃で2週間保存した後、溶液中の本化合物の残存率をHPLC法にて測定した。

結果および考察：HPLC法で測定した結果を表 6 に示す。

表 6

	コントロール 3	処方 4
本化合物の残存率	19.3%	99%

表 6 は、抗酸化剤を配合していないコントロール 3 に比べて、抗酸化剤として  
 5 EDTA 塩とジブチルヒドロキシトルエンを配合した処方 4 の方が、溶液中の本  
 化合物の残存率が高く、本化合物の分解が顕著に抑制されたことを示している。

#### 4. 安定性試験 4

非イオン性界面活性剤および抗酸化剤の配合による本化合物の樹脂製容器に対  
 する吸着防止効果および分解抑制効果について調べた。非イオン性界面活性剤と  
 10 してポリソルベート 80 を配合し、且つ、抗酸化剤として EDTA 塩を配合した  
 点眼液（処方 5）における本化合物の残存率を調べた。尚、表中の％は質量％を  
 表す。

表 7

15

成 分	処方 5
本化合物	0.005%
ポリソルベート 80	0.05%
EDTA 塩	0.05%

試験方法：処方 5 の点眼液をポリプロピレン製容器に充填し、40℃で6ヶ月保  
 存した後、点眼液中の本化合物の残存率を HPLC 法にて測定した。

結果および考察：HPLC 法で測定した結果を表 8 に示す。

20

表 8

	処方 5
本化合物の残存率	95.6%

表 8 は、処方 5 の点眼液をポリプロピレン製容器にて、長期保存した場合においても、本化合物の残存率は高く、点眼液中での本化合物の含有率の低下が顕著に防止されたことを示している。

#### 5. 溶解度試験

水に難溶な薬物を点眼液の形に調製するには、薬物を溶解させる工夫が必要となる。非イオン性界面活性剤はこの溶解補助剤としての働きがあり、その必要量を見極めるために、つぎの溶解度試験を行った。

試験方法：水 10 ml に本化合物（溶解度を上回る量）およびポリソルベート 80 を加え 5℃、室温および 40℃ で 24 時間攪拌した後、20000 rpm で遠心分離し、その上清中に含まれる本化合物濃度を HPLC 法にて測定した。

結果および考察：HPLC 法で測定した結果を図 1 に示す。尚、図中の % は質量 % を表す。

この結果は、ポリソルベート 80 の添加量に応じて、本化合物の溶解度が向上することを示しているが、保存条件や本化合物の濃度の変動を考慮すると、本化合物を溶解するためのポリソルベート 80（非イオン性界面活性剤）の添加量は本化合物の濃度の 5 倍以上配合することが好ましいことを示している。尚、本化合物は、低い温度の方が高い温度に比べて水溶性が増す性質を有している。

本発明の効果は、点眼液にポリソルベート 80 やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 などの非イオン性界面活性剤を配合することで、本プロスタグランジン誘導体の水に対する溶解性を向上し、且つ、樹脂製容器に対する吸着性を顕著に抑制し、また、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムやジブチルヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤を配合することで、本プロスタグランジン誘導体の点眼液中

での分解を効果的に抑制することであり、これらの実験結果は、点眼液中の本プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を顕著に防止したことを示すものである

#### 5 産業上の利用可能性

本発明は、樹脂製容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有する点眼液において、非イオン性界面活性剤および／または抗酸化剤を配合することで、点眼液中での該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を防止する点眼液を提供するものである。

## 請求の範囲

1. 樹脂製容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有する点眼液において、非イオン性界面活性剤および／  
5 または抗酸化剤を配合することで、点眼液中での該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を防止することを特徴とする点眼液。

2. 非イオン性界面活性剤を配合することで、プロスタグランジン誘導体の樹脂製容器への吸着を抑制することを特徴とする請求項1に記載の点眼液。

3. 抗酸化剤を配合することで、プロスタグランジン誘導体の分解を抑制  
10 することを特徴とする請求項1に記載の点眼液。

4. 非イオン性界面活性剤がポリソルベート80またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60である請求項1または2に記載の点眼液。

5. 抗酸化剤がエチレンジアミン四酢酸若しくはその塩またはジブチルヒドロキシルエンである請求項1または3に記載の点眼液。

6. 樹脂製容器の材質がポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレートまたはポリエチレンナフタレートである請求項1～5のいずれかに  
15 記載の点眼液。

7. 非イオン性界面活性剤の濃度がプロスタグランジン誘導体の濃度の少なくとも5倍である請求項1～6のいずれかに記載の点眼液。

8. プロスタグランジン誘導体がフッ素原子を分子内に有するプロスタグランジンF<sub>2</sub>α誘導体またはその塩である請求項1～7のいずれかに記載の点眼液。  
20

9. プロスタグランジン誘導体がジフルオロプロスタグランジンF<sub>2</sub>α誘導体またはその塩である請求項8に記載の点眼液。

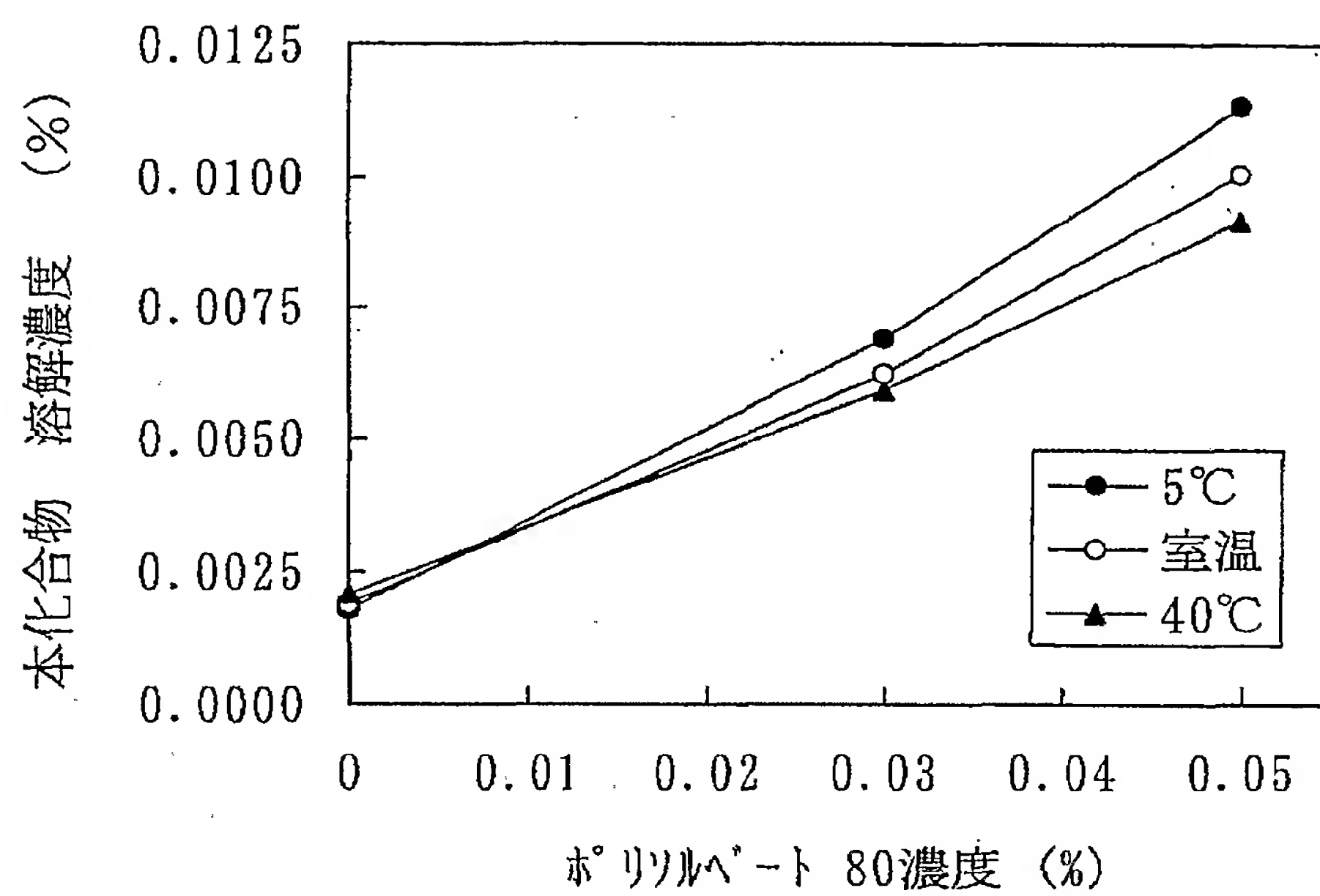
10. 樹脂製容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有する点眼液において、非イオン性界面活性剤および／  
25 または抗酸化剤を配合することで、点眼液中での該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を防止する方法。

11. 樹脂製容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘

導体を有効成分として含有する点眼液において、非イオン性界面活性剤を配合することで、樹脂製容器への該プロスタグランジン誘導体の吸着を抑制する方法。

- 1 2. 樹脂製容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶なプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有する点眼液において、抗酸化剤を配合することで、該
- 5 プロスタグランジン誘導体の分解を抑制する方法。

Fig. 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07928

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/5575, A61K9/08, A61K47/34, A61K47/44, A61K47/18, A61K47/10, A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/5575, A61K9/08, A61K47/34, A61K47/44, A61K47/18, A61K47/10, A61P27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 603800 A (Alcon Laboratories, Inc.), 29 June, 1994 (29.06.94), Full text & AU 665287 B & CA 2112027 A & JP 6-316525 A & US 5565492 A	1-12
X	EP 850926 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 July, 1998 (01.07.98), Full text & CA 2225761 A & US 5886035 A	1, 2, 4, 7-11
Y	& US 5985920 A & JP 11-071344 A	3, 5, 6, 12
X	EP 930296 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 July, 1999 (21.07.99), Full text & JP 10-251225 A	1, 2, 4, 7-11
Y		3, 5, 6, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
31 October, 2001 (31.10.01)

Date of mailing of the international search report  
13 November, 2001 (13.11.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07928

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5486540 A (Allergan, Inc.), 23 January, 1996 (23.01.96), Full text & WO 95/11682 A            & AU 9480844 A & US 5486540 A            & EP 725643 A & JP 9-506081 A	3, 5, 6, 12

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, A61K9/08, A61K47/34, A61K47/44, A61K47/18, A61K47/10, A61P27/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, A61K9/08, A61K47/34, A61K47/44, A61K47/18, A61K47/10, A61P27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2001年

日本国登録実用新案公報 1994-2001年

日本国実用新案登録公報 1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 603800 A (アルコン ラボラトリーズ インコーポ レイテッド) 29. 6月. 1994 (29. 06. 94) 全文 & AU 665287 B & CA 2112027 A & JP 6-316525 A & US 5565492 A	1-12
X	EP 850926 A (参天製薬株式会社) 1. 7月. 1998 (01. 07. 98) 全文 & CA 2225761 A & US 5886035 A & US 5985920 A	1, 2, 4, 7-11
Y	& JP 11-071344 A	3, 5, 6, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 10. 01

国際調査報告の発送日

13.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子

4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 930296 A (参天製薬株式会社) 21. 7月. 1999 (21. 07. 99) 全文 & JP 10-251225 A	1, 2, 4, 7-11
Y		3, 5, 6, 12
Y	US 5486540 A (アラーガン) 23. 1月. 1996 (23. 01. 96) 全文 & WO 95/11682 A & AU 9480844 A & US 5486540 A & EP 725643 A & JP 9-506081 A	3, 5, 6, 12